

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4563642号
(P4563642)

(45) 発行日 平成22年10月13日(2010.10.13)

(24) 登録日 平成22年8月6日(2010.8.6)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/64

請求項の数 9 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-159550 (P2002-159550)
 (22) 出願日 平成14年5月31日(2002.5.31)
 (65) 公開番号 特開2004-2222 (P2004-2222A)
 (43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)
 審査請求日 平成17年5月30日(2005.5.30)

(73) 特許権者 505435394
 ワトソン ラボラトリーズ、インコーポレ
 イテッド
 アメリカ合衆国、ユタ、ソルト レイク
 シティ、チベタ ウェイ 577
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100088926
 弁理士 長沼 暉夫
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

製剤の表面が、促進された侵食速度及び/または溶解速度を有することを特徴とする徐放性経口医薬製剤であって、

該製剤は、ジクロフェナクナトリウム、グリピジド、ニフェジピン、フェロジピン及びマレイン酸シサプリドからなる群から選択される薬剤並びに、300 - 1000 g/lの溶解度を有する溶解促進剤を含み、

ここで該薬剤は、100 mg/ml未満の水に対する溶解度を有し、少なくとも1種の侵食されやすい親水性高分子マトリックス中に分散または溶解しており、

該マトリックスは、1 - 10重量%のヒドロキシプロピルセルロース及び20 - 30重量%の高粘度ヒドロキシエチルセルロースの混合物を含むが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まず、かつ減少した表面積を補うために促進された侵食を提供し、その結果制御された薬物放出を維持する、

上記徐放性経口医薬製剤。

【請求項 2】

マトリックスがさらにグアーガムを含む、請求項 1 の医薬製剤。

【請求項 3】

溶解促進剤が500 - 800 g/lの溶解度を有する、請求項 1 の医薬製剤。

【請求項 4】

医薬製剤中 1 - 50重量%の溶解促進剤を含む請求項 1 から 3 のいずれかに記載の医薬

製剤。

【請求項 5】

溶解促進剤が単糖類または二糖類である請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 6】

溶解促進剤が、乳糖、ショ糖、グルコース及び果糖からなる群から選ばれる請求項 5 記載の医薬製剤。

【請求項 7】

薬学的に許容され、非揮発性で、マトリックス形成剤のガラス転移温度を低下させる能力を有する可塑剤を同時に含有する請求項 1 から 5 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 8】

可塑剤がポリエチレングリコールである請求項 7 記載の医薬製剤。

【請求項 9】

医薬製剤中 20 - 30 重量%の溶解促進剤を含む請求項 4 記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は制御された放出性を有する製剤に関する。本発明は特に水に対する溶解度が小さく薬理的に活性のある化合物を含有する制御された放出性を有する製剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

活性のある物質を徐放性とする方法が知られている。たとえば、薬理的に活性のある粉末を不溶性のマトリックスに埋め込み、そこから活性のある物質が徐々に拡散する方法である。

【0003】

錠剤の芯部に含まれた活性物質の徐放性は、芯部に半浸透性のコーティングを施し、そのコーティングを通して水と、水に溶解した活性物質が拡散する方法で達成できるし、あるいは孔のあいた不溶性のコーティングを通して活性物質が放出されるようにしてもよい。

【0004】

活性物質の徐放性は、また、一層または異なった種類の多層の薄膜からなるマイクロカプセルに活性物質の粒子をつめることでも達成される。ここでの多層の薄膜の例としてはその一層が、腸の中での活性物質の拡散または放出を調節するようなものがある。

【0005】

物質の溶媒中における溶解速度 dM / dt は下記のノイエス・ホイットニー式で示される。

【数 1】

$$\frac{dM}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{h}$$

ここで A は溶媒に接している表面積、D は拡散係数、 C_s は飽和濃度、C は溶液中の薬剤濃度、h は拡散により濃度勾配の生じている部分の厚さである。対流による混合がほぼ一定であり、沈降条件が維持されるとすれば、溶解により減少する表面積を除いては、すべてのパラメーターは一定である。その結果、時間の関数としての放出速度は、溶解していく材料の形状に依存する。粉末の溶解はヒクソン・クロウエルの立方根則でよく説明できる (マーチン A. 物理薬学 4 版 フィラデルフィア リーアンドフェビガー; 1993) (Martin A. Physical Pharmacy 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993)。

【0006】

徐放性を有する公知の他の方式の医薬製剤は水に侵食される親水性のマトリックスを使用するもので、本発明はこの方式の処方に関するものである。これらの処方では放出速度は次式で示される。

$$M(t) / M(\infty) = k \cdot t^n$$

ここで、 n は基本的な放出速度機構を反映したものである（リトガー、ペパス 制御放出雑誌 5 (1987) 23-26) (Ritger & Peppas, J. Contrl Rel. 5 (1987) 23-26)。最も有利な状況は、放出速度が製剤の中に残っている物質の割合、拡散経路の長さ、または系の形状に依存しないことである。（すなわち $n = 1$ ）

【0007】

ホプフェンベルグ関数は、異なった形状の物体の溶解に関する一般関数形を表している。

【数2】

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{kt}{C_0 r_0} \right)^n$$

ここで上式の

【外1】

M_t と M_∞

は時間 t と無限大時間に放出された量、 C_0 は薬剤濃度、 r_0 は溶解物質の半径の初期値、 n は一定厚の平板では1、一定長さの丸棒で2、球体で3とする。溶解面積を一定に保ってはじめて溶解物質からの放出速度が一定になる（ロビンソン JR, リー VHL. 制御された薬剤の放出、ニューヨーク；マーセルデッカー；1987、865）(Robinson JR, Lee VHL. Controlled Drug Delivery, New York; Marcel Dekker; 1987, 865)。このような系は錠剤のふちを水の浸透性が無い物質でコーティングすることによって得られることが示唆されている（コロombo P、コンテ U、キャラメラ C、ガザニガ A、ラマンナ A. 薬剤放出制御のための圧縮高分子微小マトリックス 制御放出雑誌 1985；1(4) 240) (Colombo P, Conte U, Caramella C, Gazzaniga A. La Manna A. Compressed polymeric minimatrixes for drug release control. Journal of Controlled Release, 1985; 1(4) 240)。もう一つの方法は減少する表面積を系の内部にある薬剤の濃度を増加させて補う方法である。（ロビンソン JR, リー VHL. 制御された薬剤の放出、ニューヨーク；マーセルデッカー；1987、520）(Robinson JR, Lee VHL. Controlled Drug Delivery, New York: Marcel Dekker; 1987, 520)。

【0008】

溶解性を示すかあるいは水に侵食される通常の錠剤からの放出速度は次式によく示されている。

【数3】

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_r}{C_0 r_0} t \right)^2 \left(1 - \frac{2k_h}{C_0 h_0} t \right)$$

ここで C_0 はマトリックス中の薬剤濃度、 r_0 と h_0 はマトリックスの半径と高さの初期値、 k_r と k_h はそれぞれ半径方向と高さ方向の侵食速度または溶解速度を示す。この式は、流体の速度論的条件により、周辺部の侵食速度または溶解速度が厚さ方向の侵食速度または溶解速度とは異なることを意味している（カツツヘンドラー、ホフマン等 1997）(Katzhendler, Hoffman, et al. 1997)。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

水に対する溶解度の低い薬剤を含む系からの放出速度は、賦形剤の溶解速度と、たとえば多孔度のようなマトリックスの構造によって大部分制御される。本発明は、従来の一に行われている侵食/溶解系と反対に、長時間にわたり薬剤の放出速度が一定になるように侵食/溶解速度を時間とともに増大させるような侵食/溶解系を構築するという問題の解決法を提供するものである。

【0010】

本発明の目的の一つは、長時間にわたって、薬理的に活性のある成分を、減少して行く製剤の表面積が減少しても放出速度が減少することなく一定速度で放出する徐放性製剤を提供することにある。

【0011】

本発明の第2の目的は水に対する溶解度の小さい薬理的に活性のある物質の徐放性製剤を提供することにある。

【0012】

本発明の第3の目的は、活性物質を侵食および溶解の一方または両方により放出する徐放性製剤を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明により本質的に一定の放出速度を実現するには、時間とともに、侵食/放出速度が増大しそれにより表面積の減少を補わなければならない。これは数学的には放出速度定数が時間の関数である部分を補正することが必要なことを意味している。

【数4】

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{(k_r + r_t)t}{C_0 r_0} \right)^2 \left(1 - \frac{2(k_h + h_t)t}{C_0 h_0} \right)$$

ここで r_t と h_t は半径と厚さに関する速度増大定数である。

【0014】

実際には、放出速度の制御は下記の要素により実現される。

活性のある薬剤の量

マトリックス形成剤の種類

マトリックス形成剤の粘度（すなわち、重合度、分子量）

マトリックス形成剤の量

溶解促進剤の種類と量

可塑剤の種類と量

顆粒の粒径分布

錠剤の形

打錠時の圧力

【0015】

薬剤：

本発明による薬剤は薬理的に活性のある水に対する溶解度の小さい物質で、溶解度が小さいとは本発明においては溶解度が 100 mg/ml 未満を意味している。本発明が適用できる特に興味ある薬剤は 20 mg/ml 未満の溶解度を示すものである。これら薬剤の溶解度が小さいために、水和された高分子マトリックス中での濃度勾配による拡散は微小となり、放出速度のごく小さい部分を占めるに過ぎなくなる。

【0016】

本発明によるこのような放出挙動を示す製剤に適した薬剤の例は、ジクロフェナクナトリウム、グリピジド、ニフェジピン、フェロジピン、シサプリド・マレイン酸である。

【0017】

マトリックス：

10

20

30

40

50

親水性の高分子マトリックスが粒子、薬剤および賦形剤を接着し、マトリックスの溶解を遅らせ、制御する。

【0018】

マトリックスを形成する親水性の高分子の例は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グアーガム、ポリエチレンオキサイドまたはこれらの混合物である。マトリックス形成剤の比率が高くなるほど放出速度は遅くなり、このことを放出速度の制御に用いている。マトリックス形成剤は好ましくは、1 - 10重量%のヒドロキシプロピルセルロースと10 - 50%、好ましくは20 - 30%のヒドロキシエチルセルロースの混合物である。

【0019】

浸透剤、溶解促進剤：

この賦形剤は、加えることは任意であるが、水に可溶で他の点では不活性の物質であり、熱力学的な水の濃度勾配を錠剤中で大きくするために加え、それにより侵食速度、溶解速度を加速する。このような賦形剤の例は薬学的に許容される水に可溶性物質で、乳糖、ショ糖、グルコースのような糖類、ソルビトール、マニトールのような糖アルコール類、塩化ナトリウムのような塩類が例示される。

溶解促進剤は300 - 1000 g/l、好ましくは500 - 800 g/lの溶解度を持ち、処方中で1 - 50重量%、好ましくは20 - 30重量%を配合する。

【0020】

可塑剤：

高分子の性質によっては、顆粒の圧縮時の変形を容易にするため可塑剤を加えてもよい。ここでの可塑剤は一般的に安全とみなされる（GRAS=Generally Regarded As Safe）揮発性の物質であり、マトリックス形成剤のガラス転移温度を低下させることができる。適当な可塑剤の一例は室温で液状の低分子量ポリエチレンオキサイドである。（例PEO 400）

【0021】

結合剤：

最後にあげる任意に加えられる賦形剤は低粘度の高分子結合剤である。このような結合剤の例はヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンである。任意に加えられる賦形剤の一つに、不活性の充填剤があり、特に薬剤の服用量が低い場合にマトリックスの大きさを調節するために加えられる。

【0022】

潤滑剤：

ステアリン酸マグネシウムのような従来使用されている潤滑剤はいずれも1 - 5重量%の範囲の量で使用することができる。

【0023】

顆粒化と打錠：

構成成分にマトリックス形成剤を結合剤として用いるか、さらに結合剤を加えて湿式で顆粒化する。

【0024】

放出速度と放出速度の促進の度合いはマトリックスへの水の輸送速度により制御される。水の輸送速度は組成には無関係にマトリックスの多孔度と構造に依存する。これらの要素は顆粒の粒度分布、顆粒の可塑性、打錠時の圧力と圧力分布により制御される。圧力分布は錠剤の軸方向の形状によって決まる度合いが高い。

【0025】

適正に機能を発揮し再現性ある結果を得るには自由流動性を有する顆粒が狭い粒度分布を有することが必須である。顆粒は圧力下で変形するに足りるだけ十分な可塑性を持っていないと、打錠時の均一な力の分布が型中で実現できるよう型の軸方向の形状は平らでなくてはならない。

【0026】

10

20

30

40

50

以下に示す実施例により本発明をさらに説明する。

【0027】

【実施例】

(実施例1)

マトリックス高分子の量の変化の効果を示す。

組成 (mg / 錠剤)

グリピジド	10.0	
ヒドロキシエチルセルロース (HEC)		
(高粘度品 Natrosol 250M)	6.0、	8.7、
	12.0、	16.7
	20.0、	25.0
ヒドロキシプロピルセルロース	7.8	
乳糖	55.2	
PEG 400	1.0	
エタノール	55.0	
ステアリン酸マグネシウム	1.0	

グリピジド、HECおよび乳糖は1mmのふるいでふるい強制ミキサーで乾式混合する。HPCとPEGはエタノールに溶解し一夜攪拌し完全な膨潤を確実にする。粉末混合物は高分子溶液とともに流動床で連続的に顆粒化される。乾燥した顆粒は最後にステアリン酸マグネシウムと混合し、得られた混合物を圧縮して6mm直径の錠剤にする。0.1MのpH6.8の磷酸塩緩衝液中でのUSP Iの方法による放出挙動を図1に示す。図1によれば放出速度はHECの量で制御できる。

【0028】

(実施例2)

マトリックス高分子の粘度と量の効果を示す。

組成 mg / 錠剤

グリピジド	10.0	
ヒドロキシエチルセルロース (高粘度品) または	25.0	
ヒドロキシエチルセルロース (低粘度品、		
Natrosol 250 HX)	50.0	
ヒドロキシプロピルセルロース	7.8	
乳糖	55.2	
PEG 400	1.0	
エタノール	55.0	
ステアリン酸マグネシウム	1.0	

製造法と評価法は実施例1と同様とする。放出挙動は図2に示すが同一の放出速度とするには低粘度高分子は高粘度高分子の2倍量を要する。

【0029】

(実施例3)

薬剤量の効果

組成 mg / 錠剤

グリピジド	10.0	
ヒドロキシエチルセルロース	25.0	
ヒドロキシプロピルセルロース	7.8	
乳糖	55.2	
PEG 400	1.0	
エタノール	55.0	
ステアリン酸マグネシウム	1.0	
グリピジド	5.0	
ヒドロキシエチルセルロース	5.0	
ヒドロキシプロピルセルロース	7.8	

乳糖	55.2
PEG 400	1.0
エタノール	55.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

製造法と評価法は実施例1と同様とする。0.1MのpH6.8のリン酸塩緩衝液中でのUSP Iの方法による放出挙動を図3に示すが放出速度はマトリックスで制御され薬剤の量には影響されないことが分かった。

【0030】

(実施例4)

組成 mg / 錠剤

ニフェジピン	30.0
ヒドロキシエチルセルロース	25.0
ヒドロキシプロピルセルロース	7.8
乳糖	35.2
PEG 400	1.0
エタノール	55.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

製造法と評価法は実施例1と同様とする。放出挙動は図4に示す

【0031】

(実施例5)

組成 mg / 錠剤

シサプリド・マレイン酸	40.0
ヒドロキシエチルセルロース	25.0
ヒドロキシプロピルセルロース	7.8
乳糖	25.2
PEG 400	1.0
エタノール	55.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

製造法と評価法は実施例1と同様とする。放出挙動は図4に示す。放出挙動の違いは薬剤の溶解速度の違いで説明できるであろう。

【0032】

【発明の効果】

水に対して低い溶解度を示す薬剤を親水性の高分子マトリックス中に分散または溶解させることにより、一定速度で活性のある薬剤を放出させる製剤とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】マトリックス高分子の量の効果を示す図である。

【図2】マトリックス高分子の粘度と量の効果を示す図である。

【図3】薬剤量の効果を示す図である。

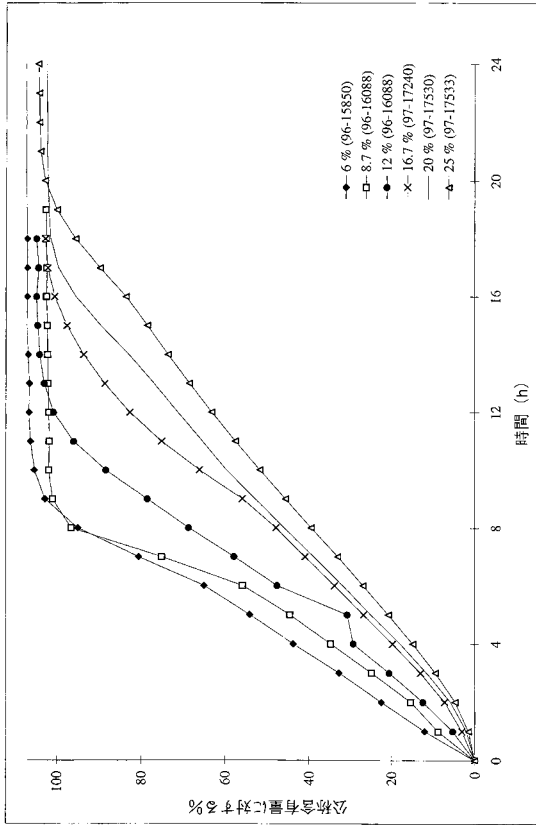
【図4】薬剤の種類による効果を示す図である。

10

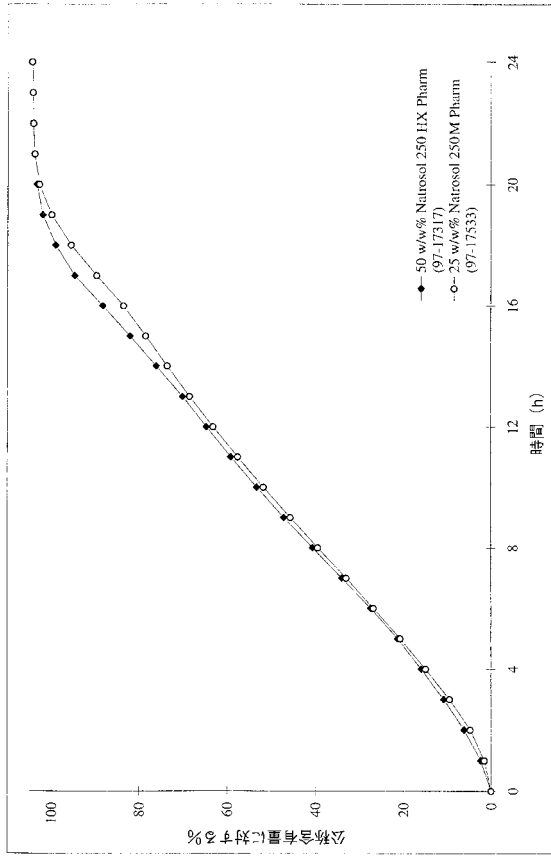
20

30

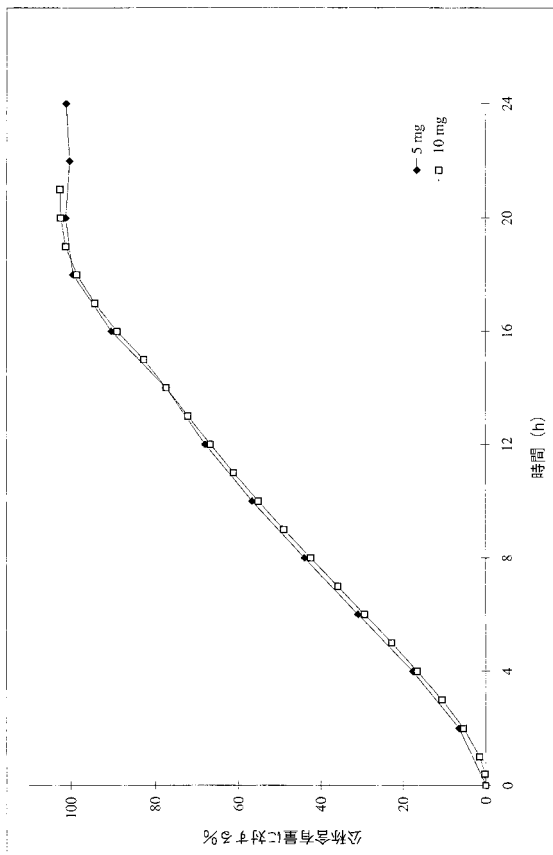
【図1】



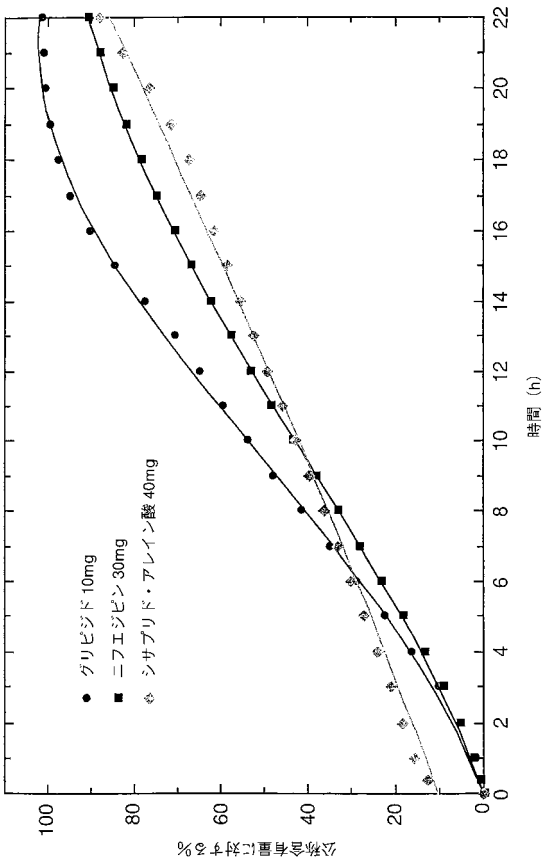
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10

- (72)発明者 インゲル ノルデン
スウェーデン国 ヘール、ステンガタン 3
- (72)発明者 ペテル フィール
スウェーデン国 ビュエルレド、レテュナンツガタン 9
- (72)発明者 カタリナ カルリング
スウェーデン国 マルメ、ヴェルクスタツズガタン 1エイ

審査官 遠藤 広介

- (56)参考文献 特開平06-001716(JP,A)
特開昭62-242613(JP,A)
特開平09-143073(JP,A)
国際公開第01/087228(WO,A1)
米国特許第06132772(US,A)
米国特許第06296873(US,B1)
米国特許第05451409(US,A)
特開平07-173058(JP,A)
米国特許第06555139(US,B1)
特表2002-533381(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72
A61K 47/00-47/48